



⑩ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Offenl gungsschrift**
⑩ **DE 198 48 303 A 1**

⑤① Int. Cl.⁷:
A 61 K 31/575
A 61 K 31/57

⑦① Aktenzeichen: 198 48 303.1
⑦② Anmeldetag: 14. 10. 1998
⑦③ Offenlegungstag: 20. 4. 2000

⑦① **Anmelder:**
Schering AG, 13353 Berlin, DE

⑦② **Erfinder:**
Höfert, Peter, Dr., 12099 Berlin, DE; Backensfeld,
Thomas, Dr., 13127 Berlin, DE

⑤⑥ **Entgegenhaltungen:**

DE	44 47 401 A1
DE	44 26 709 A1
DE	33 46 123 A1
US	58 27 842 A
US	55 94 125 A

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ **Kombination aus Gestagenen und Zuckern**

⑤⑦ Die Erfindung betrifft eine Kombination aus mindestens einem Gestagen und einem β -Cyclodextrin oder γ -Cyclodextrin oder Derivaten dieser Cyclodextrine, die durch Veretherung oder Veresterung freier alkoholischer Funktionen der Cyclodextrine erhalten werden, wobei das Gestagen ein 14,17-C₂-überbrücktes Steroid ist. Bevorzugt ist das Gestagen (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion). Bevorzugt ist ein β -Cyclodextrin. Die Kombination wird als Arzneimittel zur Behandlung von klimakterischen Beschwerden und zur Fertilitätskontrolle eingesetzt.

DE 198 48 303 A 1

DE 198 48 303 A 1

DE 198 48 303 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft eine Kombination aus mindestens einem Gestagen und einem Zucker. Der Zucker stabilisiert das Gestagen dahingehend, daß die Acyloiumlagerung in der Seitenkette an den Atomen C₂₀ und C₂₁ sowie oxidative Zersetzung verhindert wird. Weiterhin umfaßt die Erfindung auch die Verwendung der Kombination als Arzneimittel und Verfahren zur Herstellung von Kombinationen.

Stand der Technik

Aus der WO 96/02277 (Anmeldetag: 10. Juli 1996) sind Komplexe aus steroidal Sexualhormonen und Cyclodextrin bekannt. Allein der Komplex aus 17 α -Ethinylestradiol und β -Cyclodextrin wird konkret beschrieben.

In der Publikation WO 96/20209 mit Anmeldetag vom 4. Juli 1996 werden allgemein Gestagene beschrieben. Dabei wird insbesondere auch ein (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion erwähnt. Gestagene werden zur Behandlung von klimakterischen Beschwerden eingesetzt. Auch läßt sich die Fertilität mit diesen Gestagenen kontrollieren.

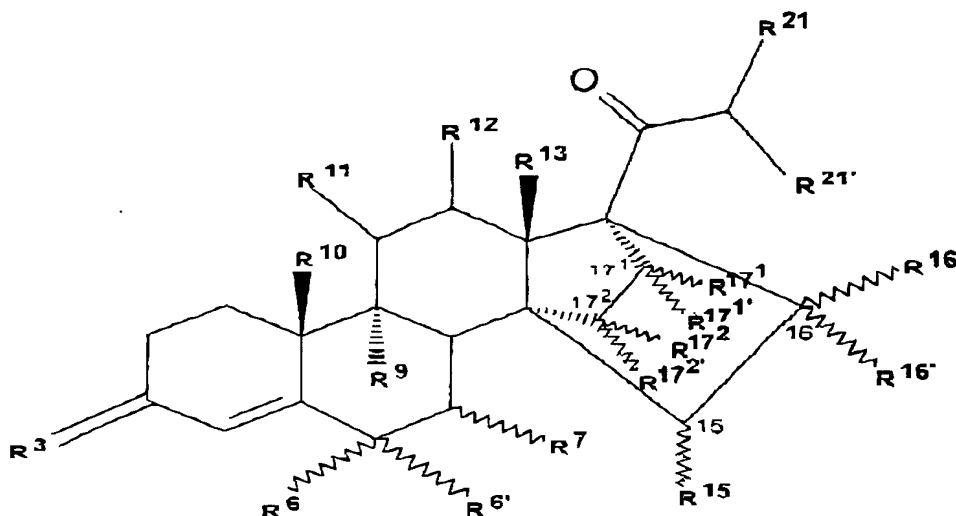
Gestagene mit einer α -Hydroxyketonstruktur in der Seitenkette unterliegen bei Lagerung einer Acyloiumlagerung. Dabei treten sterische Varianten auf. Diese Umlagerung wird durch viele pharmazeutische Hilfsstoffe (z. B. Lactose, Magnesiumstearat) beschleunigt.

Darüber hinaus treten Oxidationsreaktionen in verschiedenen Molekülpositionen auf.

Aufgabe und Lösung

Es stellt sich somit die Aufgabe, Gestagene, insbesondere (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion gegen Zersetzung durch Acyloiumlagerung oder Oxidation zu schützen, ohne die pharmakologische Verträglichkeit und pharmazeutische Bearbeitung negativ zu beeinträchtigen.

Die Aufgabe wird gelöst durch eine Kombination aus mindestens einem Gestagen und einem β -Cyclodextrin oder γ -Cyclodextrin, oder Derivaten dieser Cyclodextrine, die durch Veretherung oder Veresterung freier alkoholischer Funktionen der Cyclodextrine erhalten werden, wobei die Gestagene 14,17-C₂-überbrückte Steroide sind, die zur Gruppe der Formel I zählen:



(I)

worin

R³ für ein Sauerstoffatom, die Hydroxyiminogruppe oder zwei Wasserstoffatome,

R⁶ für ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder für einen α - oder β -ständigen C₁-C₄-Alkylrest, wobei dann

R⁶ und R⁷ Wasserstoffatome darstellen, oder aber

R⁶ für ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder für einen C₁-C₄-Alkylrest, wobei dann R⁶ und R⁷ eine gemeinsame zusätzliche Bindung darstellen,

R⁷ für einen α - oder β -ständigen C₁-C₄-Alkylrest, wobei dann R⁶ und R⁶ Wasserstoffatome darstellen, oder aber

R⁶ und R⁷ gemeinsam für eine α - oder β -ständige Methylengruppe und R⁶ für ein Wasserstoffatom oder

R⁶ und R⁶ gemeinsam für eine Ethylen- oder Methylengruppe und R⁷ für ein Wasserstoffatom,

R⁹ und R¹⁰ jeweils für ein Wasserstoffatom oder eine gemeinsame Bindung,

R¹¹ und R¹² jeweils für ein Wasserstoffatom oder eine gemeinsame Bindung,

R¹³ für eine Methyl- oder Äthylgruppe.

DE 198 48 303 A 1

- 17¹-Methyl-14,17-etheno-19-norpregn-4-en-3,20-dion
 17¹-Methyl-14,17-etheno-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion
 17²-Methyl-14,17-etheno-19-norpregn-4-en-3,20-dion
 17²-Methyl-14,17-etheno-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion
 5 15B,16 α -Dimethyl-14,17-etheno-19-norpregn-4-en-3,20-dion
 6-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;
 6-Chlor-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;
 6 α -Methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion;
 6,21-Dimethyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;
 10 15B,16 α -Dimethyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion
 6-Chlor-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;
 16 α -Methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion;
 16 α -Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;
 16 α -Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
 15 16 α ,21-Dimethyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion
 21-Hydroxy-16 α -methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion
 16 α -Ethyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion;
 16 α -Ethenyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion;
 16-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,15-dien-3,20-dion
 20 (17¹R)-17¹-Methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion
 (17¹S)-17¹-Methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion
 (17¹R)-17¹-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion
 (17¹S)-17¹-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion
 (17²R)-17²-Methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion
 25 (17²R)-17²-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion
 (17²R)-17²-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion
 (17²R)-17²,21-Dimethyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion
 (17²R)-17²,21-Dimethyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion
 (17²R)-17²,21-Dimethyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,11-trien-3,20-dion
 30 16-Methylen-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion
 16-Methylen-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion
 16-Methylen-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion
 21-Hydroxy-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion;
 21-Hydroxy-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;
 35 21-Hydroxy-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
 21-Hydroxy-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-trien-3,20-dion
 (21R)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion;
 (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion;
 (21R)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
 40 (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
 (21R)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;
 (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;
 (21R)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-trien-3,20-dion
 (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-trien-3,20-dion
 45 14,17-Ethano-18a-homo-19-norpregn-4-en-3,20-dion
 14,17-Ethano-18a-homo-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion
 14,17-Ethano-18a-homo-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion
 14,17-Ethano-18a-homo-19-norpregna-4,15-dien-3,20-dion
 21-Methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregn-4-en-3,20-dion
 50 21-Methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion
 21-Methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion
 (21R)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregn-4-en-3,20-dion
 (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregn-4-en-3,20-dion
 (21R)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregna-4,9-en-3,20-dion
 55 (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregna-4,9-en-3,20-dion
 (21R)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregna-4,6-en-3,20-dion
 (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregna-4,6-en-3,20-dion

Wirksamkeit der Kombination

60 Nach oraler Gabe bildet sich am gastrointestinalen Resorptions-Ort aus dem Komplex aus Gestagen und Zuckerderi-
 var ein Gleichgewicht zwischen dem nicht-dissoziierten Komplex und den Einzelkomponenten. Dabei wird durch Ver-
 drängung des Gestagens aus dem komplexierenden Zuckerderivat der freie Wirkstoff schnell freigesetzt und gelangt zur
 Resorption. Das Zuckerderivat hingegen wird nicht resorbiert und unverändert über den Darm ausgeschieden. Die phar-
 65 makologische Wirkung des Gestagens ist in WO 096/20209 beschrieben.

Im Gestagenrezeptor-Bindungstest auf gestagene Wirkung unter Verwendung von Cytosol aus Kaninchenuterushomo-
 genat und von ³H-Progesteron als Bezugssubstanz zeigt das Gestagen eine sehr starke Affinität zum Gestagenrezeptor.
 Im Schwangerschaftserhaltungstest an der Ratte zeigen die Gestagene der allgemeinen Formel (I) eine sehr hohe gesta-

DE 198 48 303 A 1

gene Wirksamkeit.

Zusätzlich zur sehr hohen gestagene Wirksamkeit im Schwangerschaftserhaltungstest zeigen die Gestagene der allgemeinen Formel I im Gegensatz zur bereits bekannten Verbindung 14,17-Ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion aber größtenteils auch nach oraler Gabe eine gute gestagene Wirkung.

Aufgrund ihrer hohen gestagene Wirksamkeit können die Gestagene der allgemeinen Formel (I) beispielsweise allein oder in Kombination mit Estrogenen in Präparaten zur Kontrazeption verwendet werden. Aber auch alle anderen heutzutage für Gestagene bekannten Verwendungsmöglichkeiten stehen dem neuen Komplex offen.

Die Dosierung der erfindungsgemäßen Komplexen in Kontrazeptionspräparaten soll vorzugsweise 0,01 bis 2 mg, berechnet als freies Gestagen pro Tag betragen. Geeignete Dosierungen können routinemäßig bestimmt werden, zum Beispiel durch Bestimmung der Bioäquivalenz gegenüber einem bekannten Gestagen für eine bestimmte Verwendung, beispielsweise eine Menge, die bioäquivalent zu 0,030 bis 0,150 mg Levonorgestrel für die Kontrazeption ist. Diese Lüschung gilt auch für die weiteren Angaben der Dosierungen zu den Gestagenen.

Die gestagene und estrogenen Wirkstoffkomponenten werden in Kontrazeptionspräparaten vorzugsweise zusammen oral appliziert. Die tägliche Dosis wird vorzugsweise einmalig verabfolgt. Neben der oralen ist z. B. auch eine transdermale Verabreichung möglich.

Als Estrogene kommen vorzugsweise synthetische Estrogene wie Ethinylestradiol, 14 α ,17 α -Ethano-1,3,5(10)-estratrien-3,17 β -diol (WO 88101275) oder 14 α ,17 α -Ethano-1,3,5(10)-estratrien-3,16 α ,17 β -triol (WO 91/08219) in Betracht. Das Estrogen wird in einer Menge verabfolgt, die der von 0,01 bis 0,03 mg Ethinylestradiol entspricht.

Die neuen Kombinationen aus mindestens einem Gestagen der Formel I und aus einem β -Cyclodextrin oder γ -Cyclodextrin, oder Derivaten dieser Cyclodextrine, können auch in Präparaten zur Behandlung gynäkologischer Störungen und zur Substitutionstherapie eingesetzt werden. Wegen ihres günstigen Wirkungsprofils sind die erfindungsgemäßen Kombinationen besonders gut geeignet zur Behandlung prämenstrueller Beschwerden, wie Kopfschmerzen, depressive Verstimmung, Wasserretention und Mastodynie. Die Tagesdosis bei der Behandlung prämenstrueller Beschwerden liegt bei etwa 1 bis 20 mg, berechnet als freies Gestagen.

Schließlich können die neuen Kombinationen auch als gestagene Komponente in den neuerdings bekannt gewordenen Zusammensetzungen für die weibliche Fertilitätskontrolle, die sich durch die zusätzliche Verwendung eines kompetitiven Progesteronantagonisten auszeichnen, zum Einsatz kommen (H. B. Croxatto und A. M. Salvatierra in Female Contraception and Male Fertility Regulation, ed. by Runnebaum, Rabe & Kiesel - Vol. 2, Advances in Gynecological and Obstetric Research Series, Parthenon Publishing Group - 1991, Seite 245).

Die Dosierung liegt im bereits angegebenen Bereich, die Formulierung kann wie bei konventionellen OC-Präparaten erfolgen. Die Applikation des zusätzlichen, kompetitiven Progesteronantagonisten kann dabei auch sequentiell vorgenommen werden.

Die Formulierung der pharmazeutischen Präparate auf Basis der neuen Kombinationen erfolgt in an sich bekannter Weise, indem man den Wirkstoff, gegebenenfalls in Kombination mit einem Estrogen, mit den in der Galenik gebräuchlichen Trägersubstanzen, Verdünnungsmitteln, gegebenenfalls Geschmackskorrigentien usw., verarbeitet und in die gewünschte Applikationsform überführt.

Für die bevorzugte orale Applikation kommen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Suspensionen oder Lösungen in Frage.

Für die transdermale Applikation sind insbesondere Matrix- oder Membranpflaster geeignet.

Die Kombinationen mit Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können auch kontinuierlich durch ein intrauterines Freisetzungssystem (IUD) appliziert werden; die Freisetzungsrate der aktiven Verbindung(en) wird dabei so gewählt, daß die täglich freigesetzte Dosis innerhalb der bereits angegebenen Dosierungsbereiche liegt.

Die Herstellung der Gestagene ist in der WO 96120209 (Publikationsdatum 4. Juli 1996) ausführlich beschrieben.

Bevorzugt ist eine Kombination mit dem Gestagen (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion.

Cyclodextrine

β -Cyclodextrin, γ -Cyclodextrin und Derivate dieser Cyclodextrine, die durch Veretherung oder Veresterung freier alkoholischer Funktionen der Cyclodextrine erhalten werden, sind beschrieben in J. Pharm. Sci. 74 (1985) S. 987-990 oder Int. J. Pharm. 29 (1986) S. 73-82.

Mehr bevorzugt ist eine Kombination aus einem Gestagen und einem Cyclodextrin, wobei das Cyclodextrin ein β -Cyclodextrin ist.

Am meisten bevorzugt ist die Kombination aus dem Gestagen (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion und dem β -Cyclodextrin.

Vorteile

Werden Gestagene, insbesondere (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion mit Hilfsstoffen wie Lactose, Maisstärke, Mannitol, mikrokristalline Cellulose, Polyvidon, Hydroxypropylmethylcellulose, Dicalciumphosphat und Maltodextrin vermengt, so ist ein beschleunigter Abbau festzustellen. Hierbei handelt es sich um eine Acyloiumlagerung. Dabei entsteht eine Mischung aus zwei Paaren von Diastereomeren mit jeweils getauschten Positionen der Ketogruppe und der Hydroxylgruppe am C₂₀- und C₂₁-Atom. Von den vier möglichen Strukturen entspricht lediglich eine der zuvor genannten Substanz (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion.

So verringern sich bei einer Lagerung bei 25°C (60% rel. Feuchte) über 3 Monate der Gehalt an nicht komplexiertem (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion auf unter 90% des Startwertes, wenn die Substanz (i) entweder mit den Hilfsstoffen Lactose, Maisstärke, modifizierte Maisstärke, Polyvidon 25,000 und Ma-

DE 198 48 303 A 1

gnesiumstearat (ii) oder mit den Hilfsstoffen mit Mannitol, Hydroxypropylmethylcellulose und Magnesiumstearat tablettiert wird. Auch die Formulierungen mit den Hilfsstoffen (iii) direkttablettierbares Mannitol oder (iv) mikrokristalline Cellulose und Magnesiumstearat oder (v) Glyceryltribehenat zeigen einen vergleichbaren Abbau der Substanz (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion.

Durch die erfindungsgemäße Kombination (Komplexierung des Gestagens mit β -Cyclodextrin) lassen sich Tabletten erhalten, die trotz Lagerung bei den kritischen Temperaturen einen Wirkstoffgehalt aufweisen, welcher nach 6monatiger Lagerung bei 40°C, 75% relativer Feuchte im offenen Standglas noch über 90% des Startwertes bleibt.

Weitere Ausführungsformen zu Cyclodextrinen

Vorteilhaft ist eine erfindungsgemäße Kombination, bei der das Cyclodextrin und das Gestagen beim β -Cyclodextrin in einem Komplex 1 : n (Gestagen : Cyclodextrin, $n > 1$) vorliegt, bevorzugt ist ein Verhältnis von 1 : 2 (Gestagen : Cyclodextrin), und beim γ -Cyclodextrin ebenfalls in einem Komplex 1 : n ($n > 1$) (Gestagen Cyclodextrin) vorliegt, bevorzugt ist ein Verhältnis von 1 : 2 (Gestagen Cyclodextrin).

Neben der Stabilitätssteigerung läßt sich die Stöchiometrie der Komplexbildung ermitteln. Dabei ist offensichtlich, daß die Komplexbildung bei den Komplexen (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion und γ -Cyclodextrin im Verhältnis 1 : 1 bis 1 : 2 (Gestagen : Cyclodextrin) stattfindet. Vorteilhaft ist ein Komplexierungsverhältnis von 1 : 2 (Gestagen : Cyclodextrin).

Bei dem Komplex aus (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion und β -Cyclodextrin liegt ein Verhältnis von 1 : 2 (Gestagen Cyclodextrin) vor.

Derartige Komplexe weisen ein zum Teil niedrigeres Löslichkeitsprodukt als das Steroid allein auf. Somit können die Komplexe durch eine Fällungsreaktion (z. B. Copräzipitation) dargestellt werden.

Weitere Ausführungsformen als Arzneimittel

Bevorzugt ist die erfindungsgemäße Kombination als Arzneimittel. Die Wirkung der Substanzen ist zuvor beschrieben (vgl. WO96/20209).

Mehr bevorzugt ist ein Arzneimittel oder ein pharmazeutisches Präparat, enthaltend eine erfindungsgemäße Kombination einschließlich pharmazeutischer Trägerstoffe und Hilfsstoffe.

Noch mehr bevorzugt ist ein Arzneimittel oder pharmazeutisches Präparat enthaltend eine erfindungsgemäße Kombination zur peroralen, oralen, parenteralen, transdermalen, pulmonalen, nasalen, rektalen, vaginalen oder intrauterinen Anwendung.

Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung von erfindungsgemäßen Kombinationen zusammen mit pharmakologischen Hilfs- und Trägerstoffen, die physiologisch verträglich sind, zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von klimakterischen Beschwerden. Solche Hilfs- und Trägerstoffe sind in Remington's Pharmaceutical Science, 15th ed. Mack Publishing Company, Easton Pennsylvania (1980) beschrieben.

Die erfindungsgemäßen Kombinationen zeigen die Wirkung in den zuvor genannten Test bei Konzentrationen von 0.1 bis 1000 ng/ml des Gestagens.

Für die therapeutische Wirkung ist die geeignete Dosis unterschiedlich und hängt beispielsweise von der verwendeten Kombinationen mit Gestagenen der allgemeinen Formel I, dem Wirt, der Art der Verabreichung und der Art und der Schwere der zu behandelnden Zustände ab. Im allgemeinen sind jedoch bei Tieren zufriedenstellende Resultate zu erwarten bei täglichen Dosen an Gestagen von 1 bis 3000 μ g/kg Tierkörpergewicht. Bei größeren Säugetieren, beispielsweise Menschen, beträgt eine empfohlene tägliche Dosis an Gestagen 0.1 bis 200 mg. Bevorzugt sind Werte von 0.3 bis 60 mg pro Tag, mehr bevorzugt 1 bis 20 mg pro Tag und am meisten bevorzugt 2 bis 10 mg pro Tag.

Die Erfindung liefert weiterhin

(i) die Verwendung eines der erfindungsgemäßen Kombination zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von klimakterische Beschwerden;

(ii) ein Verfahren zur Behandlung von klimakterische Beschwerden, welches Verfahren eine Verabreichung einer Kombinationsmenge gemäß der Erfindung umfaßt, wobei die Menge die Krankheit unterdrückt, und wobei die Kombinationsmenge einem Patienten gegeben wird, der ein solches Medikament benötigt;

(iii) eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung von klimakterische Beschwerden, welche Behandlung eine der erfindungsgemäßen Kombinationen und wenigstens einen pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoff umfaßt.

Die Erfindung liefert weiterhin

(i) die Verwendung eines der erfindungsgemäßen Kombination zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung prämenstrueller Beschwerden, wie Kopfschmerzen, depressive Verstimmung, Wasserretention und Mastodynie;

(ii) ein Verfahren zur Behandlung prämenstrueller Beschwerden, wie Kopfschmerzen, depressive Verstimmung, Wasserretention und Mastodynie, welches Verfahren eine Verabreichung einer Kombinationsmenge gemäß der Erfindung umfaßt, wobei die Menge die Krankheit unterdrückt, und wobei die Kombinationsmenge einem Patienten gegeben wird, der ein solches Medikament benötigt;

(iii) eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung prämenstrueller Beschwerden, wie Kopfschmerzen, depressive Verstimmung, Wasserretention und Mastodynie, welche Behandlung eine der erfindungsgemäßen Kombinationen und wenigstens einen pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoff umfaßt.

DE 198 48 303 A 1

Die Tagesdosis bei der Behandlung prämenstrueller Beschwerden liegt bei etwa 1 bis 20 mg, berechnet als freies Gestagen.

Weitere Ausführungsformen als orales Kontrazeptivum

Die Erfindung umfaßt eine erfindungsgemäße Kombination für die Fertilitätskontrolle.

Aufgrund ihrer hohen gestagenen Wirksamkeit können die neuen Kombinationen mit Gestagenen der allgemeinen Formel (I) beispielsweise allein oder in Kombination mit Estrogenen in Präparaten zur Kontrazeption verwendet werden. Aber auch alle anderen heutzutage für Gestagene bekannten Verwendungsmöglichkeiten stehen den neuen Verbindungen offen.

Die Dosierung der erfindungsgemäßen Kombination in Kontrazeptionspräparaten soll vorzugsweise 0,01 bis 2 mg pro Tag, berechnet als freies Gestagen betragen.

Die gestagenen und estrogenen Wirkstoffkomponenten werden in Kontrazeptionspräparaten vorzugsweise zusammen oral appliziert. Die tägliche Dosis wird vorzugsweise einmalig verabfolgt.

Als Estrogene kommen vorzugsweise synthetische Estrogene wie Ethinylestradiol, 14 α ,17 α -Ethano-1,3,5(10)-estratrien-3,17 β -diol (WO 88/01275) oder 14 α ,17 α -Ethano-1,3,5(10)-estratrien-3,16 α ,17 β -triol (WO 91/08219) in Betracht.

Das Estrogen wird in einer Menge verabfolgt, die der von 0,01 bis 0,05 mg Ethinylestradiol entspricht.

Schließlich können die neuen Kombinationen auch als gestagene Komponente in den neuerdings bekannt gewordenen Zusammensetzungen für die weibliche Fertilitätskontrolle, die sich durch die zusätzliche Verwendung eines kompetitiven Progesteronantagonisten auszeichnen, zum Einsatz kommen (H. B. Croxatto und A. M. Salvatierra in Female Contraception and Male Fertility Regulation, ed. by Runnebaum, Rabe & Kiesel - Vol. 2. Advances in Gynecological and Obstetric Research Series, Parthenon Publishing Group - 1991, Seite 245).

Die Dosierung liegt im bereits angegebenen Bereich, die Formulierung kann wie bei konventionellen OC-Präparaten erfolgen. Die Applikation des zusätzlichen, kompetitiven Progesteronantagonisten kann dabei auch sequentiell vorgenommen werden.

Weitere Ausführungsformen als Stabilisierungsverfahren

Vorteilhaft ist ein Verfahren zur Stabilisierung eines Gestagens nach der Formel I unter Verwendung von einem β -Cyclodextrin oder γ -Cyclodextrin oder Derivaten dieser Cyclodextrine, die durch Veretherung oder Veresterung freier alkoholischer Funktionen der Cyclodextrine erhalten werden. Der bevorzugte Komplex aus Gestagen und Cyclodextrin ist der Komplex aus (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion und β -Cyclodextrin.

Bevorzugt ist ein Verfahren zum Komplexieren von einem Gestagen und von einem β -Cyclodextrin oder γ -Cyclodextrin unter Verreiben als Trockenmischung. Röntgenspektren des Pulvers, welches als Trockenmischung hergestellt wurde, zeigen, daß die Komplexierung partiell bereits vorliegt, jedoch noch nicht vollständig vollzogen worden ist. Diese Komplexierung bereits als Trockenmischung ist überraschend.

Mehr bevorzugt ist die Darstellung der Komplexe durch Fällungsreaktion, z. B. Copräzipitation, indem zu einer wässrigen Cyclodextrinlösung eine ethanolische Lösung des Gestagens zugetröpfelt wird. Die durch Fällung hergestellten Komplexe aus Gestagenen und Cyclodextrin können vor der Formulierung zum Arzneimittel durch geeignete Vermahlungstechniken, z. B. die der Luftstrahlvermahlung, auf die gewünschte Partikelgrößenverteilung gebracht werden.

Bevorzugt zur Herstellung der Formulierung ist eine Verkapselung oder Granulierung und anschließende Tablettierung.

Mehr bevorzugt ist ein Verfahren der Direkttablettierung des Komplexes aus einem Gestagen mit β -Cyclodextrin oder γ -Cyclodextrin unter Zugabe von pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoffen. Dabei wird auf Granulierungsschritte verzichtet. Ein Granulierungsschritt beinhaltet die Gefahr, daß der Cyclodextrin-Komplex zerstört würde, indem das Steroid aus dem Cyclodextrin-Wirt durch Hilfsstoffmoleküle als Gast verdrängt würde.

Es wurde daher eine Direkttablettierung unter Zugabe der Hilfsstoffe mikrokristalline Cellulose, Lactose, Croscarmellose-Na, hochdisperses Siliciumdioxid und Magnesiumstearat durchgeführt.

Beispiel

Die Komplexe aus (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion und aus β - und γ -Cyclodextrin wurden in folgender Weise hergestellt:

19 mmol des Cyclodextrins wurden in 610 ml 45°C warmem Wasser gelöst und innerhalb von 30 min 7,6 mmol ZK 187226, gelöst in 10 ml Ethanol zugetröpfelt. Mit weiteren 5 ml Ethanol wurde nachgespült, auf Raumtemperatur abkühlen lassen, 24 h bei RT gerührt, 2 h im Eisbad (2°C) gerührt und der Niederschlag über eine G2-Fritte abgesaugt. Der erhaltene Komplex wurde anschließend noch 2 mal mit je 50 ml Eiswasser und einmal mit eiskaltem Aceton gewaschen. Nach Trocknung im Exsikator über Phosphorpentoxid wurde der Komplex durch Karl-Fischer-Wasserbestimmung, TPLC, DSC und Röntgenpulverdiffraktometrie charakterisiert.

Die Tatsache, daß selbst nach der vergleichend durchgeführten bloßen Verreibung eine deutliche Veränderung sowohl im Röntgenpulverspektrum als auch in der DSC beobachtet wird, deutet darauf hin, daß eine partielle, aber nicht vollständige Komplexierung bereits bei der Verreibung von (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion mit β - oder γ -Cyclodextrin stattfindet.

Aus den hergestellten Cyclodextrinkomplexen von (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion wurden nun nach Vermahlung der Komplexe Tabletten hergestellt. Für die Tablettierung ist von Bedeutung, daß sie als Direkttablettierung durchgeführt wird, ohne einen Granulierschritt. Ein solcher Granulierungsprozess würde nämlich die Gefahr beinhalten, daß die Cyclodextrinkomplexe zerstört werden, indem (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-

DE 198 48 303 A 1

14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion aus dem Cyclodextrin Wirt durch Hilfsstoffmoleküle als Gast verdrängt würde.

Es wurde daher eine Direkttablettierung unter Zugabe der Hilfsstoffe mikrokristalline Cellulose, Lactose, Croscarmellose-Na, hochdisperses Siliciumdioxid und Magnesiumstearat durchgeführt.

Die hergestellten Tabletten sowie eine aus nicht komplexiertem Wirkstoff hergestellte Formulierung und die Komplexe aus (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion und β - und γ -Cyclodextrin wurden zur Stabilitätsprüfung eingelagert und der Gehalt an (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion (bei den Tabletten bezogen auf den Sollgehalt von 0,1 mg Wirkstoff pro Tablette, bei den Komplexen als Massenprozent) nach 1,5- und 3monatiger Lagerung bestimmt. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 1 bis 5 dargestellt.

Die aus den β -Cyclodextrin- und γ -Cyclodextrin-Clathraten zeigen im Vergleich zu den mit unkomplexiertem Wirkstoff hergestellten Tabletten eine deutlich verbesserte Stabilität. Das β -Cyclodextrin-Clathrat zeigt die beste Stabilisierung, ist in guter Qualität herstellbar und auch ökonomisch gegenüber γ -Cyclodextrin zu bevorzugen. Aufgrund der Ergebnisse der 3 Monats-Auslagerung ergibt sich für die mit dem Komplex aus (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion und β -Cyclodextrin hergestellten Tabletten eine für eine Marktförmulierung ausreichende Stabilität.

Tabelle 1

 β -Cyclodextrin-Clathrat-Tabletten

Monate	-18°C	+25°C	+25°C, 60% r.F.	+40°C	+40°C, 75% r.F.	+60°C	+60°C, 75% r.F.
0	97.0% (1.0%)	-	-	-	-	-	-
1.5	97.4% (0.8%)	97.0% (0.6%)	96.7% (0.7%)	95.5% (1.8%)	93.5% (0.9%)	92.9% (0.7%)	89.7% (0.8%)
3	97.0% (0.8%)	97.1% (1.0%)	96.6% (0.7%)	95.2% (0.5%)	91.8% (1.0%)	92.6% (1.2%)	89.0% (1.7%)

Tabelle 2

 γ -CD-Clathrat Tabletten

Monate	-18°C	+25°C	+25°C, 60% r.F.	+40°C	+40°C, 75% r.F.	+60°C	+60°C, 75% r.F.
0	93.0% (8.3%)	-	-	-	-	-	-
1.5	97.9% (2.6%)	99.4% (2.5%)	98.8% (2.7%)	98.5% (3.6%)	95.1% (7.3%)	90.0% (4.7%)	85.1% (5.1%)
3	99.8% (4.2%)	96.5% (3.9%)	99.9% (5.7%)	97.9% (3.4%)	88.7% (3.0%)	77.1% (4.7%)	79.1% (1.6%)

DE 198 48 303 A 1

Tabelle 3

(21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion-Tabletten

Monate	-18°C	+25°C	+25°C, 60% r.F.	+40°C	+40°C, 75% r.F.	+60°C	+60°C, 75% r.F.
0	100.1% (0.8%)	-	-	-	-	-	-
1.5	nicht untersucht	90.6% (0.5%)	80.3% (0.3%)	26.6% (0.8%)	27.9% (1.1%)	0.3% (1.7%)	0.1% (14.3%)
3	101.2% (0.5%)	80.1% (0.6%)	63.9% (1.0%)	8.5% (5.2%)	14.1% (4.1%)	0.3% (68.0%)	0.1% (65.6%)

Tabelle 4

(21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion- β -Cyclodextrin-Komplex-Gehalt in

Monate	-18°C	+25°C	+25°C, 60% r.F.	+40°C	+40°C, 75% r.F.	+60°C	+60°C, 75% r.F.
0	12.5% (0.3%)	-	-	-	-	-	-
1.5	12.5% (0.7%)	nicht untersucht	12.5% (0.4%)	nicht untersucht	12.4% (0.9%)	nicht untersucht	12.3% (0.8%)
3	12.5% (0.5%)	nicht untersucht	12.5% (0.3%)	nicht untersucht	12.6% (0.3%)	nicht untersucht	12.3% (0.5%)

Tabelle 5

(21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion- γ -Cyclodextrin-Komplex Gehalt in

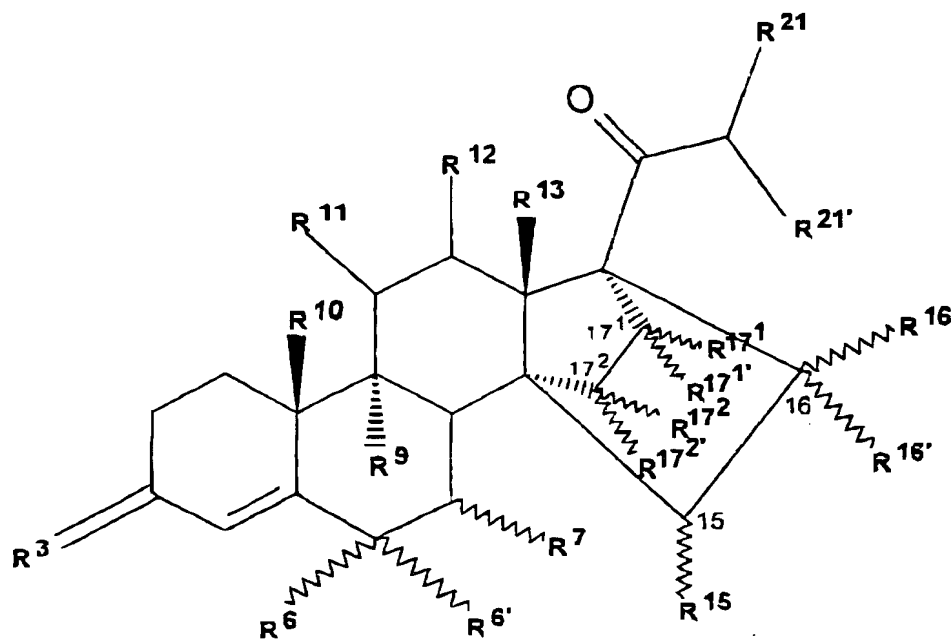
Monate	-18°C	+25°C	+25°C, 60% r.F.	+40°C	+40°C, 75% r.F.	+60°C	+60°C, 75% r.F.
0	13.6% (2.8%)	-	-	-	-	-	-
1.5	13.8% (1.2%)	nicht untersucht	13.7% (0.8%)	nicht untersucht	13.3% (0.5%)	nicht untersucht	12.0% (1.3%)
3	13.9% (2.5%)	nicht untersucht	13.5% (1.3%)	nicht untersucht	13.0% (0.5%)	nicht untersucht	10.0% (1.1%)

r.F. = relative Luftfeuchte, eingestellt in der Klimakammer

DE 198 48 303 A 1

Patentansprüche

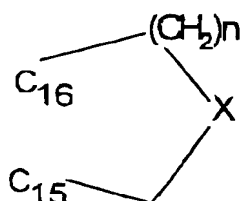
1. Kombination aus mindestens einem Gestagen und einem β -Cyclodextrin oder γ -Cyclodextrin oder Derivaten dieser Cyclodextrine, die durch Veretherung oder Veresterung freier alkoholischer Funktionen der Cyclodextrine erhalten werden, wobei das Gestagen ein 14,17-C₂-überbrücktes Steroid ist.
2. Kombination nach Anspruch 1, wobei die Gestagene zur Gruppe der Formel I zählen:



(I)

worin

- R³ für ein Sauerstoffatom, die Hydroxyiminogruppe oder zwei Wasserstoffatome,
 R⁶ für ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder für einen α - oder β -ständigen C₁-C₄-Alkylrest, wobei dann R⁶ und R⁷ Wasserstoffatome darstellen, oder aber
 R⁶ für ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder für einen C₁-C₄-Alkylrest, wobei dann R⁶ und R⁷ eine gemeinsame zusätzliche Bindung darstellen.
 R⁷ für einen α - oder β -ständigen C₁-C₄-Alkylrest, wobei dann R⁶ und R⁶ Wasserstoffatome darstellen, oder aber
 R⁶ und R⁷ gemeinsam für eine α - oder β -ständige Methylengruppe und R⁶ für ein Wasserstoffatom oder
 R⁶ und R⁶ gemeinsam für eine Ethylen- oder Methylengruppe und R⁷ für ein Wasserstoffatom,
 R⁹ und R¹⁰ jeweils für ein Wasserstoffatom oder eine gemeinsame Bindung.
 R¹¹ und R¹² jeweils für ein Wasserstoffatom oder eine gemeinsame Bindung,
 R¹³ für eine Methyl- oder Ethylgruppe,
 R¹⁵ für ein Wasserstoffatom oder einen C₁-C₃-Alkylrest,
 R¹⁶ und R¹⁶ unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom, einen C₁-C₃-Alkylrest oder einen C₂-C₄-Alkenylrest
 oder gemeinsam für eine C₁-C₃-Alkylidengruppe
 R¹⁵ und R¹⁶ für eine gemeinsame Bindung sowie R¹⁶ für ein Wasserstoffatom oder einen C₁-C₃-Alkylrest oder
 R¹⁵ und R¹⁶ gemeinsam für einen Ring der Teilformel



- worin n = 1 und 2 und X eine Methylengruppe oder ein Sauerstoffatom bedeuten sowie R¹⁶ für ein Wasserstoffatom,
 R¹⁷¹ für ein Wasserstoffatom oder einen C₁-C₃-Alkylrest,
 R¹⁷² für ein Wasserstoffatom, einen C₁-C₃-Alkylrest oder einen C₂-C₄-Alkenylrest
 R¹⁷¹ und R¹⁷² jeweils für ein Wasserstoffatom oder für eine gemeinsame Bindung,
 R²¹ für ein Wasserstoffatom oder einen C₁-C₃-Alkylrest,
 R²¹ für ein Wasserstoffatom, einen C₁-C₃-Alkylrest oder eine Hydroxygruppe stehen.

DE 198 48 303 A 1

3. Kombination nach Anspruch 2, wobei das Gestagen ein (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-nor-pregna-4,9,15-triene-3,20-dion ist.
4. Kombination nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei das Cyclodextrin ein β -Cyclodextrin ist.
5. Kombination nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei das Cyclodextrin und das Gestagen beim β -Cyclodextrin in einem Komplex 1 : n (Gestagen : Cyclodextrin, $n \geq 1$) vorliegt, und beim γ -Cyclodextrin in einem Komplex 1 : n ($n \geq 1$) (Gestagen : Cyclodextrin) vorliegt. 5
6. Kombination nach einem der vorherigen Ansprüche als Arzneimittel.
7. Kombination nach Anspruch 6 als stabile orale Formulierung.
8. Kombination nach Anspruch 6 oder 7 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von klimakterischen Beschwerden. 10
9. Kombination nach einem der vorherigen Ansprüche 1 bis 5 für die Fertilitätskontrolle.
10. Arzneimittel oder pharmazeutisches Präparat enthaltend eine Kombination nach einem der vorherigen Ansprüche mit pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoffen und Trägerstoffen.
11. Arzneimittel oder pharmazeutisches Präparat enthaltend eine Kombination nach einem der vorherigen Ansprüche zur peroralen, oralen, parenteralen, transdermalen, pulmonalen, nasalen, rektalen, vaginalen oder intrauterinen Anwendung. 15
12. Verwendung einer Kombination nach einem der vorherigen Ansprüche 1 bis 9 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung prämenstrueller Beschwerden, wie Kopfschmerzen, depressive Verstimmung, Wasserretention und Mastodynie.
13. Verfahren zur Fertilitätskontrolle unter Verabreichung einer Kombination nach einem der Ansprüche 1 bis 9. 20
14. Verfahren zur Stabilisierung eines Gestagens nach der Formel I gemäß Anspruch 2 unter Verwendung von einem β -Cyclodextrin oder γ -Cyclodextrin oder Derivaten dieser Cyclodextrine, die durch Veretherung oder Veresterung freier alkoholischer Funktionen der Cyclodextrine erhalten werden.
15. Verfahren zum Komplexieren von einem Gestagen nach einem der Ansprüche 1 und 2 und von einem β -Cyclodextrin oder γ -Cyclodextrin unter Verreiben als Trockenmischung oder durch Fällungsreaktion, vorzugsweise Co-präzipitation. 25
16. Verfahren der Direkttablettierung von einem Gestagenkomplex nach einem der Ansprüche 1 und 2 mit einem β -Cyclodextrin oder γ -Cyclodextrin unter Zugabe von pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoffen. 30

30

35

40

45

50

55

60

65

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
27. Juni 2002 (27.06.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/049622 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 9/70,
31/575

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/14538

(22) Internationales Anmeldedatum:
11. Dezember 2001 (11.12.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
00250449.6 21. Dezember 2000 (21.12.2000) EP

CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA,
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(71) Anmelder: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
[DE/DE]; Müllerstrasse 178, 13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder: LIPP, Ralph; Holzungsweg 63, 14169 Berlin
(DE). GUENTHER, Clemens; Gottschedstrasse 26,
13357 Berlin (DE).

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 9. Januar 2003

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.*

WO 02/049622 A3

(54) Title: TRANSDERMAL SYSTEM CONTAINING A NOVEL HIGH POTENCY PROGESTAGEN

(54) Bezeichnung: TRANSDERMALSYSTEM ENTHALTEND EIN HOCHPOTENTES GESTAGEN

(57) Abstract: The invention relates to a matrix transdermal system containing (21S)-21-hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dione comprising a polyacrylate adhesive.

(57) Zusammenfassung: Matrix-Transdermalsystem enthaltend (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-trien-3,20-dion umfassend einen Polyacrylatkleber.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 01/14538

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/70 A61K31/575

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 198 48 303 A (SCHERING AG) 20 April 2000 (2000-04-20) page 4, line 61 -page 5, line 45 example claims 1-3,5,11 -----	1-10
A	US 5 827 842 A (FRITZEMEIER KARL-HEINRICH ET AL) 27 October 1998 (1998-10-27) column 4, line 65 -column 5, line 2 column 6, line 29 - line 31 example 54 claims 1,10-12 -----	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *8* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 October 2002

Date of mailing of the international search report

24/10/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Epskamp, S

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern: 35 Aktenzeichen
PCT/EP 01/14538

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19848303 A	20-04-2000	DE 19848303 A1	20-04-2000
		AU 6338999 A	01-05-2000
		WO 0021570 A1	20-04-2000
		EP 1121152 A1	08-08-2001
US 5827842 A	27-10-1998	DE 4447401 A1	04-07-1996
		AT 193300 T	15-06-2000
		AU 692346 B2	04-06-1998
		AU 4433896 A	19-07-1996
		BG 63274 B1	31-08-2001
		BG 101554 A	30-09-1998
		CA 2208605 A1	04-07-1996
		CN 1171115 A	21-01-1998
		CZ 9701954 A3	18-03-1998
		DE 59508403 D1	29-06-2000
		DK 799238 T3	09-10-2000
		EE 3356 B1	15-02-2001
		WO 9620209 A2	04-07-1996
		EP 0799238 A2	08-10-1997
		ES 2151612 T3	01-01-2001
		FI 972624 A	18-06-1997
		GR 3034261 T3	29-12-2000
		JP 10511379 T	04-11-1998
		LT 97106 A ,B	27-10-1997
		LV 11954 A	20-01-1998
		LV 11954 B	20-06-1998
		NO 972927 A	22-08-1997
		NZ 298770 A	28-10-1999
		PL 320799 A1	27-10-1997
		PT 799238 T	30-11-2000
		RU 2169153 C2	20-06-2001
		SI 9520137 A	28-02-1998
		SK 78897 A3	10-12-1997
		US 5973172 A	26-10-1999
		US 6147065 A	14-11-2000
		ZA 9510923 A	04-07-1996